1931
Lane Medical Library

AUS DER UNIVERSITÄTS-FRAUENKLINIK GÖTTINGEN
(DIREKTOR: PROF. DR. H. MARTIUS)

ÜBER DAS VORKOMMEN VON ARGINASE IN MENSCHLICHEN HODEN UND OVARIEN

EIN BEITRAG ZUR FRAGE NACH DEN BEZIEHUNGEN ZWISCHEN INTERMEDIÄREM ARGININSTOFFWECHSEL UND GESCHLECHTSFUNKTION

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR
ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE
DER
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER
UNIVERSITÄT ZU GÖTTINGEN
VORGELEGT VON

HERMINE NASSE
MEDIZINALPRAKTIKANTIN AUS TECKLENBURG (WESTF.)

VERLAGSBUCHHANDLUNG JULIUS SPRINGER IN BERLIN. 1931

Gedruckt mit Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen.
Dekan: Professor Georg B. Gruber.
Referent: Privatdozent Dr. E. Wehefritz.

Sonderabdruck aus „Archiv für Gynäkologie", Bd. 143, H. 3.

Aus der Universitäts-Frauenklinik Göttingen. — Direktor: Prof. Dr. *H. Martius.*)

Über das Vorkommen von Arginase in menschlichen Hoden und Ovarien.

(Ein Beitrag zur Frage nach den Beziehungen zwischen intermediärem Arginin-Stoffwechsel und Geschlechtsfunktion.)

Von

E. Gierhake, und **H. Nasse,**
Chem. Assistent d. Klinik — cand. med.

Seitdem *Kossel* und *Dakin*[1] das Ferment Arginase entdeckten und *Edlbacher*[2] über das Vorkommen und den Nachweis dieses Fermentes in der Leber berichtete, liegen bereits zahlreiche Arbeiten vor, deren Ergebnisse auf die außerordentliche Bedeutung der Arginase für den intermediären Eiweißstoffwechsel hindeuten.

Unsere bisherigen Kenntnisse über das Arginaseferment.

a) Wirkung und Nachweis des Arginaseferments.

Die Wirkungsweise des Ferments besteht bekanntlich darin, daß es den Zerfall von Arginin in Ornithin und Harnstoff katalysiert. Die Methodik des Nachweises erstreckt sich demgemäß entweder auf die Bestimmung des Ornithins (Formoltitration nach *Sörrensen*) oder auf die Erfassung des abgespalteten Harnstoffes (Ureaseverfahren nach *Folin*, Xanthydrolreaktion nach *Fosse*) oder schließlich auf die Bestimmung des unzersetzten Arginins (Fällung der Flaviansäure).

b) Reaktion und Spezifität des Arginaseferments.

Physikalisch-chemische Arbeiten vermittelten uns die Kenntnis von den optimalen Bedingungen und der Spezifität der Arginasewirkung. *Edlbacher* und *Bonem*[3], ebenso *Hunter* und *Dauphinée*[4] fanden die optimale Reaktion bei $p_H = 9{,}5—9{,}8$. Sie erzielten bei dieser Wasserstoffionenkonzentration den vollkommenen Abbau des Arginins.

Was die Spezifität der Arginase anbelangt, so ergibt sich aus den bisher vorliegenden Veröffentlichungen, daß sie sehr eng begrenzt

[1] *Kossel* u. *H. D. Dakin*, Hoppe-Seylers Z. **41**, 321 (1904).
[2] *Edlbacher, S.*, Hoppe-Seylers Z. **100**, 111 (1917).
[3] *Edlbacher, S.*, u. *P. Bonem*, Hoppe-Seylers Z. **145**, 69 (1925).
[4] *Hunter* u. *Dauphinée*, Proc. roy. Soc. Lond. **97**, 209 (1924).

ist. Die Untersuchungsresultate von *K. Thomas, J. Kampfhammer* und *B. Flaschenträger*[2], *S. Edlbacher* und *P. Bonem*[3], *H. Streib*[1], *K. Felix, H. Müller* und *K. Dirr*[4] sind kürzlich von den drei letztgenannten Autoren tabellarisch zusammengestellt.

Demnach werden von der Arginase gespalten:

d-d-Arginin,
d, l-Arginin zur Hälfte,
d-α-Monobenzoyl-Arginin.

Es werden nicht gespalten:

d-Nitroarginin d, l-α-Methylarginin d-Dibenzoylarginin d-Argininsäure Guanidinbuttersäure Guanidincapronsäure Guanidinessigsäure	und die entsprechenden as. Methylguanidinsäuren	Guanidinpropionsäure d, l-α-Methylarginin Agmatin d-Argininmethylester d-α-Monobenzoylargininäthylester

Ferner wird das von *Meyerhof* aufgefundene Phosphorylarginin sehr wahrscheinlich durch die Arginase auch nicht gespalten und könnte daher für die Kreatininbildung in Betracht kommen (*Felix*).

c) *Vorkommen des Arginaseferments.*

Über das Vorkommen von Arginase sind mit der fortschreitenden Erkenntnis von der Bedeutung dieses wichtigen Stoffwechselferments eine Reihe von qualitativen und quantitativen Untersuchungen im Pflanzen- und Tierreich angestellt worden. Nach *Kiesel*[5] scheint das Ferment in der Pflanzenwelt ein unentbehrlicher Stoffwechselfaktor zu sein, der sich vor allem im Harnstoffhaushalt der Pflanze geltend macht. Nach diesem Autor findet sich Arginase in Pilzen und höheren Pflanzen, besonders in Keimlingen. *S. Hino*[6] wies Arginase im Bac. pyocyaneus und Bac. fluorescens nach, *Shiga*[7] fand das Ferment in Hefen. *Edlbacher* und *Röthler*[8] prüften verschiedene Organe einiger männlicher und weiblicher Säuger und Vögel. Ihre Prüfungen ergaben, daß die Leber von Katze, Maus, Hund, Kalb, Meerschweinchen, Frosch, Mensch reichliche Mengen von Arginase enthält. Die Leber der Taube und des weiblichen Huhns enthält in der Regel keine oder nur minimale Spuren von Arginase. Beim Huhn unterscheiden sich männliche und

[1] *Thomas, K., Kampfhammer* u. *Flaschenträger*, Hoppe-Seylers Z. **124** (1922).
[2] *Edlbacher, S.*, u. *P. Bonem*, Hoppe-Seylers Z. **145**, 69 (1925).
[3] *Streib, H.*, Hoppe-Seylers Z. **155**, 279 (1926).
[4] *Felix, Müller* u. *Dirr*, Hoppe-Seylers Z. **178**, 192 (1928).
[5] *Kiesel, A.*, Hoppe-Seylers Z. **75** (1911); **118** (1921).
[6] *Hino, S.*, Hoppe-Seylers Z. **42**, 133 (1924).
[7] *Shiga*, Hoppe-Seylers Z. **42**, 502 (1904).
[8] *Edlbacher* u. *Röthler*, Hoppe-Seylers Z. **145** (1925); **148** (1925).

weibliche Tiere, indem erstere in der Leber reichliche Mengen, letztere, wie schon erwähnt, meistenteils keine Arginasewirksamkeit zeigten. Die Hoden von Hähnen, Taubern, Stier, Hund, Meerschweinchen enthalten reichliche Arginasemengen. Kälberhoden zeigten nur geringes Abbauvermögen. Ebenso erwiesen sich die Hoden von jungen, noch nicht geschlechtsreifen Hähnen als negativ. Letzteres erfährt eine Bestätigung durch Untersuchungen des einen von uns (*Gierhake*) an Hoden embryonaler Hähnchen. *Edlbacher* und *Bonem* fanden in den meisten Ovarien von Hühnern, Tauben und Hunden nur ganz geringe Mengen Arginase. Eigene Untersuchungen ergaben in bezug auf embryonale weibliche Hühnergonaden negativen Befund. Die Vogelniere enthält reichliches Spaltungsvermögen, während die der bisher untersuchten Säugetiere schwankende Fermentwirksamkeit zeigten. Die Milz erwies sich bei Hund, Katze, Maus, Kaninchen, Meerschweinchen, Huhn und Taube frei von Arginase. Nach *S. Edlbacher* und *Merz*[1] zeigen alle malignen Säugertumoren Sarkome und Carcinome ein über die Norm gesteigertes Argininspaltungsvermögen.

Diese Befunde erfahren noch eine Ergänzung durch die Untersuchungsergebnisse von *Wehefritz* und *Gierhake*[2], die in der menschlichen Placenta Arginasewirkung von schwankender Intensität feststellten. Schließlich gelang, als Resultat der vorliegenden Untersuchungen, der Nachweis des argininspaltenden Ferments in menschlichen Ovarien und Hoden verschiedener Altersstufen. Es wird im Zusammenhang mit den im nächsten Abschnitt zu erörternden Stoffwechselbeziehungen auf unsere qualitativen und quantitativen Ergebnisse noch näher einzugehen sein.

Eigene Untersuchungen.

Als Untersuchungsobjekte gelangten menschliche Hoden und Ovarien, die von Individuen verschiedener Altersstufen stammten, zur Verwendung.

Die von uns gewählte Versuchsmethodik entsprach im Prinzip dem von *Edlbacher* vorgeschlagenen Verfahren. Der Organbrei wirkte bei 37° auf eine 2proz. Argininlösung ein. Für aseptische Versuchsbedingungen und optimale Pufferung wurde stets Sorge getragen. Der fermentativ gebildete Harnstoff wurde bei NH_3 mit Hilfe der *Folin*schen Titrationsmethode ermittelt. An Hand von Leerbestimmungen wurde in jedem Fall der Gehalt an präformiertem Ammoniak und Harnstoff geprüft. Der Betrag ist von den in den folgenden Tabellenausschnitten aufgezeichneten Zahlenwerten in Abzug gebracht.

---

[1] *Edlbacher* u. *Merz*, Hoppe-Seylers Z. **171** (1927).

[2] *Wehefritz* u. *Gierhake*, Fermentuntersuchungen in der Placenta. Arch. Gynäk. **135 I**, 212—222 (1928).

Erwachsene:

Name	Alter	Zersetztes Arginin in Proz.	Name	Alter	Zersetztes Arginin in Proz.
B.	83 J. ♂	58,61	Ro.	42 J. ♀	—
Br.	54 J. ♂	34,6	Sch.	33 J. ♀	5,69
S.	32 J. ♂	7,6	H.	23 J. ♀	1,75
R.	61 J. ♂	51,6	Nr. 401	54 J. ♀	11,33
H.	63 J. ♂	29,75	Nr. 395	18 J. ♀	5,93
N.	38 J. ♂	29,46	Ty.	64 J. ♀	5,25
Nr. 458	19 J. ♂	14,44	—	—	—
Nr. 469	24 J. ♂	28,9	—	—	—

Die von uns ermittelten Arginasewerte sind im Prozentverhältnis des umgesetzten Arginins zur Gesamtmenge ausgedrückt. Bei einem quantitativen Vergleich der Zahlenreihen zeigt sich auf den ersten Blick, *daß die Hoden durchweg eine lebhaftere Arginasespaltung entwickelten als die Ovarien.*

Unsere Beobachtung deckt sich durchaus mit der *Edlbachers* und *Röthlers*, die, wie bereits schon erwähnt, am tierischen Material feststellten, daß die Männchen gegenüber den Weibchen einen stark gesteigerten hydrolytischen Argininumsatz aufweisen. Wir dürfen auf Grund unserer Ergebnisse, in Anlehnung an die genannten Autoren nun auch auf den Menschen die Hypothese anwenden, *daß der gesteigerte Argininstoffwechsel eine spezifische Eigentümlichkeit des männlichen Geschlechts ist und in hervorragendem Maße mit der Genitalfunktion in Beziehung zu stehen scheint.*

Um für die Beziehungen des intermediären Argininstoffwechsels zur Sexualität weitere Anhaltspunkte zu gewinnen, dehnten wir unsere Untersuchungen auch auf die Geschlechtsdrüsen Neugeborener und ganz junger Individuen aus. *Edlbacher* und seine Mitarbeiter waren durch ihre Untersuchungen am Tiermaterial zu dem Ergebnis gelangt, daß der erhöhte Argininumsatz mit wachsender Geschlechtsreife einsetzt.

Wir konnten, wie aus den in folgender Tabelle notierten Arginasewerten kindlicher Sexualdrüsen hervorgeht, bestätigen, daß die Hoden und Ovarien auch im Kindesalter so gut wie gar keinen Argininabbau zeigen.

Da uns bisher nur Organe aus der ersten Lebenszeit zur Verfügung standen, müssen weitere systematische Prüfungen an Organen aller kindlichen Altersstufen zeigen, ob auch beim Menschen die Arginase in direkter Beziehung zur Pubertät steht. Immerhin lassen unsere zahlreichen Untersuchungen an kindlichen Organen schon jetzt deutlich erkennen, *daß sich der intermediäre Argininstoffwechsel des Kindes wesentlich von dem der Erwachsenen unterscheidet.*

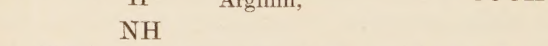
Neugeborene und erste Lebensjahre:

Geschlecht	Alter	Argininumsatz in Proz.
Männlich	Neugeboren	2,52
,,	,,	—
Weiblich	,,	—
Männlich	$3^1/_2$ Monate	—
,,	Neugeboren	3,49
Weiblich	3 Wochen	—
,,	14 Monate	—
,,	4 Jahre	—
Männlich	2 Monate	—
,,	2 Jahre	—
,,	3 Jahre	—

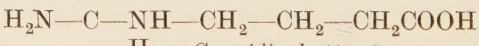
In diesem Zusammenhang ist, worauf auch *Edlbacher* hinweist, zu berücksichtigen, daß der Argininumsatz auch noch auf anderem Wege als dem der Fermentreaktion verlaufen kann.

Zwei weitere Möglichkeiten des Argininabbaues sind vorhanden (*Felix* und *Tomita*):

1. die Umwandlung unter Verlust von Ammoniak in *Histidin;*
2. der hier besonders interessierende oxydative Argininabbau über Guanidinobuttersäure und Guanidinoessigsäure zu *Kreatin.*

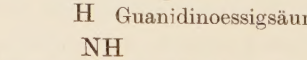


Arginin,



Guanidinobuttersäure,

Guanidinoessigsäure,



Kreatin.

Zahlreiche Untersuchungen haben ergeben, daß der Harn des gesunden erwachsenen *Mannes gänzlich frei* ist von *Kreatin.* Die Tatsache aber, daß der Harn von *Kindern* und *Eunuchen reichliche Mengen Kreatin* enthält, deutet darauf hin, daß die männliche Geschlechtsdrüse mit dem Fehlen der Kreatinurie im Zusammenhang steht (*Lichtwitz*). *Edlbacher* und *Röthler* nehmen an, daß vor der Pubertät und nach der Kastration auch derjenige Anteil des Arginins oxydativ zu Kreatin abgebaut wird, der normalerweise bei geschlechtsreifen Hoden der fermentativen Spaltung anheimfällt.

Es würde über den Rahmen dieser Arbeit hinausführen, wollte man

den komplizierten Beziehungen zwischen Argininhaushalt und intermediärem Kreatin-Kreatinin-Stoffwechsel nachgehen. *Bemerkenswert aber ist, daß für den Kreatininstoffwechsel eine ähnliche Abhängigkeit von den Sexualdrüsen zu bestehen scheint wie für den Argininhaushalt.*

Kossel[1] und seine Mitarbeiter haben ausgedehnte Untersuchungen über die Rolle des Arginins bei der Aufbereitung der Geschlechtsprodukte, namentlich bei Fischspermien, angestellt. Er stellte fest, daß ein chemischer Umbau in den Zellkernen stattfindet, und zwar derart, daß die Zellproteide, die zunächst schwach basischer Natur sind, in solche stark basischer Natur verwandelt werden. Letzteres geschie htunter erheblicher Vermehrung von Arginin. Nach *Lichtwitz* scheint der Argininhalt „geradezu ein Gradmesser der Kernteilungs-, d. h. der Wachstumsgeschwindigkeit" zu sein. *Kocher*[2] findet im Gewebe bösartiger Geschwülste etwa den doppelten Argininstickstoffgehalt des normalen Gewebes. Auch in Exsudaten carcinomatöser Geschwülste ist Arginin gefunden worden (*Lichtwitz*).

Neuere Untersuchungen von *Wehefritz* und *Gierhake*, die im Verfolg der vorliegenden Fragestellung am Schwangerenorganismus vorgenommen wurden, ließen erkennen, daß neben der Placenta auch *das Blut der Schwangeren* im Gegensatz zu dem nichtgravider Frauen bereits im Frühstadium der Gravidität arginasehaltig ist. Es liegt nahe, diesen Befund in Beziehung zu bringen zu dem Einfluß, den die Schwangerschaft auf die Kreatinbildung ausübt. Dem Gynäkologen[3] ist bekannt, daß die Schwangeren und Wöchnerinnen im Gegensatz zu Nichtgraviden beträchtliche Mengen *Kreatin* ausscheiden. Das Zustandekommen dieser Graviditäts- und Wochenbettskreatinurie ist noch nicht sicher aufgeklärt (*O. Neubauer*).

Auf Grund der bisherigen Untersuchungsergebnisse scheint die Auffassung gerechtfertigt, daß der Stoffwechselweg zum Kreatin über das im Gravidenblut verhältnismäßig reichlich vorhandene *Arginin* führt, daß aber ein anderer Teil dieser für Fruchtbildung und Lactation wichtigen Aminosäure dem *fermentativen Abbau* durch die Arginase anheimfällt.

Wenn, wie es scheint, dieses Ferment überall dort angetroffen wird, wo lebhafte Wachstums- und Neubildungsvorgänge stattfinden, wie z. B. in Keimlingen (*Kiesel*), Tumoren (*Edlbacher* und *Merz*), Placenta und Schwangerenblut (*Wehefritz* und *Gierhake*), dann liegt der Gedanke nahe, daß das Arginaseferment im Schwangerenorganismus in enger Stoffwechselbeziehung zum *Wachstum der Frucht* steht und im Hoden an die Vorgänge der *Spermiogenese* gebunden ist.

[1] *Kossel*, Hoppe-Seylers Z. **88**, 163 (1913).

[2] *Kocher*, Die Hexonbasen bösartiger Geschwülste. J. of biol. Chem. **22**, 295 (1925).

[3] *Krause* u. *Cramer*, J. of Physiol.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154024_0289

Lebenslauf

Am 28. September 1904 wurde ich als Tochter des Amtsgerichtsrats Erwin Nasse in Tecklenburg (Westfalen) geboren. Nach der Versetzung meines Vaters nach Bad Homburg v. d. H. besuchte ich dort das Städtische Lyzeum, anschließend ein Jahr das Städtische Oberlyzeum in Frankfurt a. M. Ich beschloß dann, das Abitur zu machen, um Medizin zu studieren, und trat in die Oberrealschule in Oberursel (Taunus) ein, wo ich am 6. März 1925 das Abitur bestand. Die beiden ersten Semester hörte ich in Rostock, die beiden folgenden in Frankfurt a. M. Hier legte ich am 28. April 1927 die ärztliche Vorprüfung ab. Während der klinischen Semester studierte ich in Frankfurt a. M. (2 Semester) und in Göttingen (4 Semester). Am 12. Juli 1930 beendete ich hier die ärztliche Prüfung.

Printed in Germany